

(19)日本国特許庁 (J P)

(12) 公 開 特 許 公 報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平8-81360

(43)公開日 平成8年(1996)3月26日

| (51)Int.Cl. ⁹ | 識別記号 | 庁内整理番号 | F I | 技術表示箇所 |
|--------------------------|------|--------|-----|--------|
| A 6 1 K 9/107 | C | | | |
| | E | | | |
| | S | | | |
| 47/12 | J | | | |
| 47/16 | J | | | |

審査請求 未請求 請求項の数9 F D (全 25 頁) 最終頁に続く

| | | | |
|-------------|-----------------|---------|---|
| (21)出願番号 | 特願平7-197896 | (71)出願人 | 000100492 わかもと製薬株式会社 東京都中央区日本橋室町1丁目5番3号 |
| (22)出願日 | 平成7年(1995)7月12日 | (72)発明者 | 鈴木 秀一 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内 |
| (31)優先権主張番号 | 特願平6-183045 | (72)発明者 | 山崎 智 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内 |
| (32)優先日 | 平6(1994)7月13日 | (72)発明者 | 内藤 義和 東京都中央区日本橋室町1-5-3 わか もと製薬株式会社内 |
| (33)優先権主張国 | 日本 (J P) | | |

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 安定な脂肪乳剤

(57)【要約】

【構成】 天然のレシチンを含有する脂肪乳剤に安定化剤としてクエン酸と特定のアミノ酸を添加した脂肪乳剤。

【効果】 乳化剤として天然のレシチンを含有する脂肪乳剤にクエン酸とヒスチジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリンを添加することによって、これらの相乗効果で、従来の天然レシチンを含有する脂肪乳剤で生じる、製造後の変色及び油滴の発生などを防止することができる。本発明の薬物を含む脂肪乳剤は保存安定性が良く、注射剤、点眼剤、点鼻剤、経皮剤、吸入剤、経口剤等の医薬品、または保湿剤等の化粧品に用いることができる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 (A) 油分

(B) 卵黄レシチン及び／又は大豆レシチンを含む乳化剤

(C) 水

からなる脂肪乳剤において、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩とメチオニン、フェニルアラニン、セリン及びヒスチジンもしくはその薬学的に許容し得る塩の少なくとも1種を含有し、且つ、メチオニンとフェニルアラニンを併用しないことを特徴とする脂肪乳剤。

【請求項2】 乳化剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.01～0.27重量部（クエン酸に換算して）、ヒスチジンもしくはその薬学的に許容し得る塩が0.008～0.83重量部

（ヒスチジンに換算して）であって、且つ脂肪乳剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.0016重量部以下（クエン酸に換算して）である請求項1に記載の脂肪乳剤。

【請求項3】 乳化剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.027～0.27重量部（クエン酸に換算して）、メチオニンもしくはその薬学的に許容される塩が0.08～1.7重量部（メチオニンに換算して）であって、且つ脂肪乳剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.0016重量部以下（クエン酸に換算して）である請求項1に記載の脂肪乳剤。

【請求項4】 乳化剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.05～0.22重量部（クエン酸に換算して）、フェニルアラニンもしくはその薬学的に許容される塩が0.4～0.83重量部（フェニルアラニンに換算して）であって、且つ脂肪乳剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.0016重量部以下（クエン酸に換算して）である請求項1に記載の脂肪乳剤。

【請求項5】 乳化剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.03～0.27重量部（クエン酸に換算して）、セリンもしくはその薬学的に許容される塩が0.16～2.9重量部（セリンに換算して）であって、且つ脂肪乳剤1重量部に対して、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が0.0016重量部以下（クエン酸に換算して）である請求項1に記載の脂肪乳剤。

【請求項6】 薬物を含有してなる請求項1ないし5のいずれか1項に記載の脂肪乳剤。

【請求項7】 薬物が中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、眼科用剤、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用薬、ホルモン剤、ビタミン剤、血液及び体液用薬、代謝性医薬品、腫瘍用薬、アレルギー用薬、抗生物質製剤、化学療法剤、診断用薬、アルカロイド系麻薬、免疫調節薬である請求項6記載の脂肪乳剤。

【請求項8】 薬物がフルルビプロフェン、イブプロフェン、インドメタシン、ケトプロフェン、ジクロフェナク、プラノプロフェン、リドカイン、チモロール、カルテオロール、ピレノキシシ、トロピカミド、ピロカルピン、ナファゾリン、フェニレフリン、テオフィリン、ブレドニゾロン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、プロスタグランジンE₁、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、エバルレスタット、〔5-〔3-*thienyl*〕-1*H*-tetrazol-1-yl〕acetic acid、テガフル、フルオロウラシル、ドキシソルビシン、マイトマイシンC、シスプラチン、アドリアマイシン、ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、グリチルリチン、タザノラスト、トラニラスト、ケトチフェン、3'-〔1*H*-tetrazol-5-yl〕oxanilic acid、アムホテリシンB、エリスロマイシン、クロラムフェニコール、セフィキシム、ミコナゾール、ピマリシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン、シクロスポリン、グリチルレチン酸、フルオロメトロン、ジアゼパム、シメチジン、カルバゾクロム、フルオレセイン、モルヒネ、スルピリド、トラゾリン、パパベリン、デノパミン、フロセミド、ジルチアゼム、ニカルジピン、ブラバスタチン、メチルエフェドリン、トリメブチン、アロプリノール、トリブタミド、プロピリオドン、アモガストリン、アシクロビル及びその誘導体である請求項6ないし7記載の脂肪乳剤。

【請求項9】 請求項6ないし8のいずれか1項に記載の脂肪乳剤を含む注射剤、点眼剤、点鼻剤、経皮剤、吸入剤、経口剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は、脂肪乳剤に関する。更に詳しくは、本発明は、安定化剤としてクエン酸とメチオニン、フェニルアラニン、セリン、ヒスチジンまたはその混合物を含む保存安定性に優れた脂肪乳剤に関する。

【0002】

【従来の技術及びその課題】 脂肪乳剤は、油分、リン脂質を含む乳化剤及び水から成る水中油型のエマルジョンである。脂肪乳剤は、非経口の栄養補給剤として開発され、近年医薬品、化粧品等の種々の分野で応用開発が行なわれている。特に、乳化剤としてリン脂質を用いているので安全性が高く、水溶液中で不安定な薬物の安定化、薬物の徐放化、更には病巣部位への特異的指向に適しており、このような性質を利用して既に数種の薬物を含有する脂肪乳剤が市販されている。例えば、非経口栄養補給剤の脂肪乳剤として、イントラリボス（登録商標）10%（緑十字（株））、1.2%精製卵黄レシチンと10%大豆油を含む）及びイントラリボス（登録商標）20%（緑十字（株））、1.2%精製卵黄レシチン

及び20%大豆油を含む)が市販されている。また、薬物を含む脂肪乳剤としては、リメタゾン(登録商標)

(緑十字(株)、0.4%パルミチン酸デキサメタゾン、1.2%精製卵黄レシチン及び10%大豆油を含む)及びリップフェン(登録商標)(緑十字(株)、1%フルルビプロフェン アキセチル、1.2%精製卵黄レシチン及び10%大豆油を含む)が市販されている。しかしながら、脂肪乳剤は熱に対して不安定な場合が多く、脂肪乳剤を保存した場合、粒子径の増加、油滴の発生、pHの低下及び変色を生じてしまうことが知られている。これは既に市販されている脂肪乳剤においても例外ではなく、他の医薬品製剤に比較して保存安定性が劣っている。この保存安定性を向上させることが、脂肪乳剤を商品化するに当たって、大きな問題点の一つとなっている。

【0003】今までも脂肪乳剤の保存安定性を改善する試みがいくつかなされている。安定性の指標の中で、実用する場合最も簡単に確認されうる外観的な変色は、主に脂肪乳剤の乳化剤として使用されるリン脂質類の酸化によって生じる分解産物に起因している。通常、脂質の酸化防止に関しては、油脂化学便覧(日本油化学協会編、改訂3版、平成2年2月28日発行、P76~P77)に、種々の酸化防止剤(フェノール系化合物、アミノ酸類、テルペン類等)が記載されており、また、油脂化学便覧(日本油化学協会編、昭和33年1月25日発行、P658)には、それ自身酸化防止力をもたないが、他の酸化防止剤の活性を増強する化合物、すなわち、シネルギスト(クエン酸、マロン酸、ビルビン酸等)が記載されている。しかしながら、本発明者らの実験によれば、本発明の脂肪乳剤において、これらの酸化防止剤又は、シネルギストがすべて優れた酸化防止効果を発揮するものではなかった。また、リン脂質の酸化を防ぐ手段として、抗酸化剤であるビタミンEを脂肪乳剤に含有させることが開示されている(特開昭59-122423)。しかし、ビタミンEは、それ自体、熱、光に対し不安定であり、その分解により変色を生じてしまうという難点がある。さらに、脂肪乳剤の安定性を向上させるために、キレート剤としてEDTAと緩衝剤としてクエン酸を併用することが開示されている(特開平4-264029)が、EDTAは安全性に問題があり、医薬品添加物としてはその使用が制限されている。又、特開平4-69340、特開平4-264029、特開平4-338334には、抗酸化剤としてクエン酸及びその塩を脂肪乳剤に添加することが開示されている。

【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、乳化剤として合成リン脂質よりも安価で、安全性の高い天然のリン脂質を用いて、保存安定性の良い脂肪乳剤を得る目的で鋭意研究した。その結果、シネルギストとして、クエン酸又はその塩及び、酸化防止剤として特定のアミノ酸

の併用のみがその他のシネルギストと酸化防止剤の併用と比較して、驚くべき保存安定性、すなわち、保存時の脂肪乳剤の変色あるいはエマルジョンの崩壊による油滴の発生を防止でき、保存安定性の優れた脂肪乳剤を調製できることを見出した。更に、薬物を含んでなる脂肪乳剤においても同様の効果が認められることを見出し本発明を完成した。

【0005】以下に本発明を詳細に説明する。本発明において、「乳化剤」とは、卵黄レシチン及び/又は大豆レシチンを含むものを挙げるができる。従って、上記レシチンを含む組成であれば特に制限はなく、それらレシチンのリゾ体もしくは水素添加物、または合成のリン脂質であるジミリスチルホスファチジルコリン、ジパルミトイルホスファチジルコリン、ジステアロイルホスファチジルコリン等を卵黄レシチン及び/又は大豆レシチンに配合した場合においても本発明の効果が期待できる。更にこれ以外のリン脂質として、ホスファチジルエタノールアミンもしくはそのリゾ体、ホスファチジルセリン、ホスファチジルイノシトール、ジセチルホスフェート、スフィンゴミエリン等を卵黄レシチン及び/又は大豆レシチンに配合した場合においても本発明の効果が期待できる。本発明の脂肪乳剤を調製するにあたり、これらの乳化剤の使用量は特に限定されないが、好ましくは油分1重量部に対して、1/50~3重量部、より好ましくは1/30~2重量部である。また、これらの乳化剤に、所望により乳化補助剤を加えてもよい。乳化補助剤としては、例えば、ホスファチジン酸、コレステロール等のステロール類、ステアリアルアミン等の脂肪族アミン、オレイン酸、ステアリン酸、リノール酸、パルミチン酸、リノレン酸、ミリスチン酸等の脂肪酸もしくはその薬学的に許容し得る塩を例示することができる。脂肪酸の薬学的に許容し得る塩とは、例えばナトリウム、カリウム等の塩を例示することができる。これら乳化補助剤の使用量は、特に限定されないが、通常乳化剤1重量部に対して、ステロール類は0.2重量部以下、ホスファチジン酸、脂肪族アミンもしくは脂肪酸等は0.5重量部以下で使用される。

【0006】本発明の安定化剤であるクエン酸としては、クエン酸もしくはその薬学的に許容し得る塩が用いられる。クエン酸の薬学的に許容し得る塩としては、例えば、クエン酸ナトリウム(クエン酸三ナトリウム二水和物)が挙げられる。その他にも、クエン酸二水素ナトリウム、クエン酸水素二ナトリウムまたはその水和物、クエン酸三ナトリウム、クエン酸二水素カリウム、クエン酸水素二カリウム、クエン酸三カリウム等が例示できる。また、本発明の安定化剤であるアミノ酸としては、メチオニン、フェニルアラニン、セリン及びヒスチジンもしくはその薬学的に許容し得る塩のうちの少なくとも1種が用いられる。ヒスチジンの薬学的に許容し得る塩とは、例えば塩酸塩等を例示することができる。

【0007】本発明の必要な条件は、クエン酸と上記アミノ酸の中から少なくとも1種類づつを併用することにある。上記以外のアミノ酸では本発明の効果は得られず、また、抗酸化剤のシネルギストとして知られている化合物（例えば、マロン酸、ピルビン酸等）もクエン酸以外は本発明の効果は得られない。ただし、フェニルアラニンとメチオニンを併用する場合、本発明の効果は得られないので、この組合せは好ましくない。更に、組み合わせるクエン酸とアミノ酸の種類によって効果の得られる配合範囲は若干異なる。

【0008】例えば、クエン酸ナトリウムとヒスチジンをを用いた場合は、乳化剤1重量部に対し、クエン酸ナトリウムが0.01~0.27重量部（クエン酸に換算して）、ヒスチジンが0.008~0.83重量部で、好ましくは、クエン酸ナトリウムが0.05~0.27重量部（クエン酸に換算して）、ヒスチジンが0.03~0.17重量部である。また、クエン酸ナトリウムとメチオニンをを用いた場合は、乳化剤1重量部に対し、クエン酸ナトリウムが0.027~0.27重量部（クエン酸に換算して）、メチオニンが0.08~1.7重量部で、好ましくは、クエン酸ナトリウムが0.05~0.27重量部（クエン酸に換算して）、メチオニンが0.17~1.7重量部である。また、クエン酸ナトリウムとフェニルアラニンをを用いた場合は、乳化剤1重量部に対し、クエン酸ナトリウムが0.05~0.22重量部（クエン酸に換算して）、フェニルアラニンが0.4~0.83重量部で、好ましくは、クエン酸ナトリウムが0.08~0.22重量部（クエン酸に換算して）、フェニルアラニンが0.5~0.83重量部である。また、クエン酸ナトリウムとセリンを用いた場合は、乳化剤1重量部に対し、クエン酸ナトリウムが0.03~0.27重量部（クエン酸に換算して）、セリンが0.16~2.9重量部で、好ましくは、クエン酸ナトリウムが0.03~0.22重量部（クエン酸に換算して）、セリンが0.5~1.7重量部である。

【0009】乳化剤の量に対して、上記の比率でクエン酸とアミノ酸を併用することにより本発明の効果が得られる。しかし、クエン酸又は、その塩の量が一定以上になるとエマルジョンが壊れ、油滴が発生するので好ましくない。従って、通常脂肪乳剤1重量部に対して、クエン酸は0.0016重量部以下（クエン酸に換算して）で使用することが好ましい。

【0010】本発明において、「油分」とは、植物油及び／または合成もしくは半合成のグリセライドを挙げることができる。植物油の例としては大豆油、ゴマ油、綿実油、菜種油、オレンジ油、トウモロコシ油、オリーブ油等を挙げることができる。合成もしくは半合成のグリセライドとしては特に制限はないが、例えば、C₆~C₂₀の飽和及び／または不飽和脂肪酸エステルであるモノ、ジもしくは、トリグリセライド及びこれらグリセラ

イドを混合した混合グリセライドが挙げられる。本発明の脂肪乳剤を調製するにあたり、これらの油分の使用量は特に限定されないが、好ましくは油分0.1~50%、より好ましくは0.5~30%である。

【0011】本発明の脂肪乳剤に含有される薬物としては特に限定されないが、油分もしくは乳化剤と親和性が高い薬物が好ましい。例えば、中枢神経系用薬、末梢神経系用薬、眼科用剤、循環器官用薬、呼吸器官用薬、消化器官用剤、ホルモン剤、ビタミン剤、血液及び体液用薬、代謝性医薬品、腫瘍用剤、アレルギー用薬、抗生物質製剤、化学療法剤、診断用薬、アルカロイド系麻薬、免疫調節薬等を挙げることができる。これらの例を以下に示すがそれらに限定されるものではない。

（1）中枢神経系用薬、例えば

- a) 催眠鎮静剤及び抗不安剤、例えば、ジアゼパム、ニトラゼパム、フェノバルビタール等
- b) 抗てんかん剤、例えば、カルバマゼピンまたはその誘導体、ジアゼパム、フェニトイン、プリミドン、フェノバルビタール等
- c) 解熱鎮痛消炎剤、例えば、アセトアミノフェン、フルビプロフェンまたはその誘導体、イブプロフェンまたはその誘導体、インドメタシンまたはその誘導体、ケトプロフェンまたはその誘導体、ジクロフェナクまたはその誘導体、ブラノプロフェンまたはその誘導体、グリチルレチン酸等
- d) 抗うつ剤及び精神安定剤、例えば、イミプラミンまたはその誘導体、スルピリド等

（2）末梢神経系用薬、例えば

- a) 局所麻酔剤、例えば、ジブカイン、プロカイン、リドカイン、またはこれら薬物の誘導体等
- b) 交感神経遮断剤、例えば、トラゾリン等
- c) 鎮けい剤、例えば、アフロクアロン、フロプロピオン、エペリゾン、パバペリンまたはその誘導体、ジシクロペリン等

（3）眼科用剤、例えば、

- a) 緑内障治療剤、例えば、エビネフリン、チモロール、カルテオロール、またはこれら薬物の誘導体等
- b) 白内障治療剤、例えば、ピレノキシンまたはその誘導体等

- c) 散瞳剤、例えば、トロピカミド等

- d) 縮瞳剤、例えば、ピロカルピンまたはその誘導体等

（4）循環器官用薬、例えば

- a) 強心剤、例えば、デノバミンまたはその誘導体、エチレフリン、ジゴキシン、ユビデカレンン等

- b) 不整脈用剤、例えば、アテノロール、カルテオロール、プロプラノロールまたはその誘導体、ベラパミル、ビンドロール等

- c) 利尿剤、例えば、フロセミド等

- d) 血圧降下剤、例えば、ジルチアゼム、セリプロロール、ニカルジピン、プロプラノロール、プラazosin、マ

ニジピン、カプトプリルまたはその誘導体、エナラプリル等

e) 血管収縮剤、例えば、ナファゾリン、フェニレフリン、メトキサミンまたはその誘導体、ジヒドロエルゴタミン等

f) 血管拡張剤、例えば、ニカルジピン、バルニジピン、イソソルビド、ニフェジピン等

g) 高脂血症用剤、例えば、クロフィブラートまたはその誘導体、プラバスタチン、シンバスタチン、プロブコールまたはその誘導体等

(5) 呼吸器官用薬、例えば

a) 鎮咳剤、例えば、クロペラスチン、メチルエフェドリン、デキストロメトルファン、ノスカピン、ジメモルフアン等

b) 気管支拡張剤、例えば、プロカテロール、テオフィリンまたはその誘導体、サルブタモール等

(6) 消化器官用薬、例えば

a) 消化性潰瘍用薬、例えば、アルジオキサ、オメプラゾール、シメチジン、ファモチジン等

b) 消化器運動調整剤、例えば、トリメブチン、シサブリド等

(7) ホルモン剤、例えば

a) 副腎ホルモン剤、例えば、エピネフリン、ヒドロコルチゾン、プレドニゾン、コルチゾン、ベタメタゾン、デキサメタゾン、トリアムシノロン、ベクロメタゾン、フルオロメトロン、クロベタゾンまたはこれら薬物の誘導体等

b) プロスタグランジン剤、例えば、プロスタグランジンE₁、プロスタグランジンE₂、プロスタグランジンF₂、プロスタグランジンI₂、またはこれら薬物の誘導体等

(8) ビタミン剤、例えば、ビタミンA、ビタミンD、ビタミンE、ビタミンK、またはこれら薬物の誘導体等

(9) 血液及び体液用薬、例えば

a) 止血剤、例えば、カルバゾクロムまたはその誘導体、ポリドカノール等

(10) 代謝性医薬品、例えば

a) 痛風治療剤、例えば、アロプリノールまたはその誘導体、コルヒチンまたはその誘導体、プロベネシド等

b) 糖尿病用剤、例えば、グリベンクラミド、トルブタミドまたはその誘導体等 c) アルドース還元酵素阻害剤、例えば、エパルレストアット、[5-(3-thienyl)-1H-tetrazol-1-yl]acetic acid 等

(11) 腫瘍用薬、例えばテガフル、フルオロウラシル、メトトレキサート、ドキシソルビシン、マイトマイシンC、タモキシフェン、シスプラチン、アドリアマイシン、ビンクリスチン、またはこれら薬物の誘導体等

(12) アレルギー用薬、例えば、ジフェンヒドラミンまたはその誘導体、プロメタジンまたはその誘導体、ク

レマスチンまたはその誘導体、クロルフェニラミンまたはその誘導体、メキタジン、グリチルリチンまたはその誘導体、タザノラスト、トラニラストまたはその誘導体、ケトチフェンまたはその誘導体、3'-(1H-tetrazol-5-yl)oxanilic acid 等

(13) 抗生物質製剤、例えば、アムホテリシンB、エリスロマイシン、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、セフィキシム、ミコナゾール、ピマリシン、またはこれら薬物の誘導体等

(14) 化学療法剤、例えば

a) 合成抗菌剤、例えば、ノルフロキサシンまたはその誘導体、オフロキサシンまたはその誘導体、スパルフロキサシン、レボフロキサシン等

b) 抗ウイルス剤、例えば、アシクロビルまたはその誘導体等

(15) 診断用薬、例えば

a) X線造影剤、例えば、プロピリオドン等

b) 機能性検査用試薬、例えば、アモガストリン等

c) 診断用薬、例えば、フルオレセインまたはその誘導体等

(16) アルカロイド系麻薬、例えば、モルヒネまたはその誘導体、コデインまたはその誘導体、コカイン等

(17) 免疫調節薬、例えば、アザチオプリン、シクロスポリンまたはその誘導体等

【0012】次に、本発明の脂肪乳剤の製造法を説明する。種々の公知の方法が利用可能であるが、例えば、卵黄レシチン及び所望によりリン脂質としてホスファチジルエタノールアミン等、乳化補助剤として、オレイン酸等をヘキサン等の適当な有機溶媒に溶解後、溶媒を減圧留去して、脂質の薄膜を調製する。これに油分と水を添加し、激しく振盪攪拌し予備乳化を行う。この液を通常用いられる乳化機で乳化する。乳化が終了した液にHClまたはNaOHを添加し、目的のpHに調整する。続いて、クエン酸及びアミノ酸を添加し、本発明の脂肪乳剤を得ることができる。尚、上記のようにして調製した脂質薄膜に油分とクエン酸及びアミノ酸の水溶液を添加し、乳化操作を行うことでも本発明の脂肪乳剤を得ることができる。又、薬物を含む本発明の脂肪乳剤を調製するには、上記の脂質薄膜に油分及び水もしくは安定化剤溶液と一緒に薬物を添加し、以下上記と同様な操作を行えばよい。もしくは、乳化剤及び所望により乳化補助剤と一緒に薬物を有機溶媒中に添加して、以下上記と同様な操作を行えばよい。また、必要ならば脂肪乳剤の水溶液部分に残っている薬剤をゲルろ過、遠心分離、アフィニティークロマトグラフィー等によって除去することができる。

【0013】この様にして得られた本発明の脂肪乳剤の用途は、種々考えられるが医薬品としては、例えば、注射剤、点眼剤、点鼻剤、経皮剤、吸入剤、経口剤、化粧

品としては、例えば、スキンケア用の保湿剤として加工して使用される。

【0014】本発明の脂肪乳剤を上記の様な製剤として加工するに当たって、糖類あるいはグリセリン等の等張化剤、pH調整剤、パラヒドロキシ安息香酸メチル、パラヒドロキシ安息香酸プロピル等の防腐剤、メチルセルロース、ポリビニルピロリドンもしくはポリアクリル酸ナトリウム等の増粘剤、アルブミン、デキストラン、ポリエチレングリコールもしくはゼラチン等の安定化剤等を本発明の効果を損なわない範囲において添加しても良い。更に、本発明の脂肪乳剤はオートクレーブ、間欠滅菌法等による滅菌処理を施すこともできる。

【0015】

【実施例】次に、実施例を示して本発明をさらに詳細に説明するが、これらは本発明を限定するものではない。安定性は熱安定性を検討した。一般に、製品の長期保存安定性を予測する手段として、製品の熱安定性を検討することが行われている。熱安定性は外観的な変化、つまり油滴の有無の観察と変色の度合を求めて評価した。脂肪乳剤が不安定になると主に乳白色から黄色に変色するのが観察される。この変色の度合を数値化するために色差計（ND-504DE型：日本電色工業株式会社）を用い、保存前の試料と保存後の試料との色差（ ΔE ）を求めた。即ち、 ΔE は保存前及び後の試料について各々 L 、 a 、 b を測定し、次の式から算出した。

$$\Delta E = \{ (L_1 - L_2)^2 + (a_1 - a_2)^2 + (b_1 - b_2)^2 \}^{1/2}$$

但し、 L_1 、 a_1 、 b_1 は保存前、 L_2 、 a_2 、 b_2 は保存後の試料の測定値を示す。色差は製品の品質管理の指標の一つとして、広い分野で用いられている。一般に、色差が3以上になると肉眼観察で変色が起こっていることをはっきりと認識できると言われている。そこで、色差値が2.5未満の場合を「色変化無し」とし、色差が2.5以上になった場合、さらに色差値を3つの水準に分類し、以下の記号により示した。

色変化無し： $\Delta E < 2.50$ （肉眼観察では乳白色）

* $2.50 \leq \Delta E < 4.00$ （肉眼観察では淡黄色）

** $4.00 \leq \Delta E < 6.00$ （肉眼観察では黄色）

*** $6.00 \leq \Delta E$ （肉眼観察では黄褐色）

また、乳化系が不安定になり、エマルジョンが壊れたときは油滴が観察される。保存後、油滴が観察された場合は「油滴」と表示した。

【0016】実施例1

卵黄レシチンを含んで成る市販の脂肪乳剤（イントラリボス（登録商標）10%）1容量に対して、pHを7.0に調整したクエン酸ナトリウムと本発明のミノ酸（ヒスチジン、メチオニン、フェニルアラニン、セリン）を含む2%グリセリン水溶液1容量を加えて、本発明の脂肪乳剤を得た。比較として、イントラリボス10%1容量に対して、

(a) pHを7.0に調整したクエン酸ナトリウムを含む2%グリセリン水溶液

(b) pHを7.0に調整した上記ミノ酸を含む2%グリセリン水溶液

(c) pHを7.0に調整した2%グリセリン水溶液

(d) pHを7.0に調整したクエン酸ナトリウムと本発明以外のミノ酸を含む2%グリセリン水溶液

(e) pHを7.0に調整したクエン酸ナトリウムと水溶性の抗酸化剤を含む2%グリセリン水溶液

(f) pHを7.0に調整したクエン酸以外のシネルギストとメチオニンを含む2%グリセリン水溶液

、上記(a)～(f)をそれぞれ1容量加えて比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤0.5mlを1mlのガラス製アンプルに充填し、溶封した。そして、60℃で保存して外観変化を調べた。表-1には、保存3週間後の外観変化を示した。上記(a)～(f)を添加した脂肪乳剤では、変色または油滴の発生が見られた。更にクエン酸、フェニルアラニン及びメチオニンを同時に含有する場合も変色が見られた。しかし、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。

【0017】

【表1】

表-1 (実施例-1)

| 区分 | 安定化剤 (重量部) 注1) | | 外 観 注2) | |
|-------------|----------------|--------------------------------|-------------|-------|
| | アミノ酸 | アミノ酸 | 着色 注3) | 油滴の発生 |
| 本 発 明 | 0.055 | ヒスチジン(0.017) | 色変化無し(2.49) | |
| | 0.11 | ヒスチジン(0.83) | 色変化無し(1.95) | |
| | 0.055 | メチオニン(0.17) | 色変化無し(2.34) | |
| | 0.11 | メチオニン(0.83) | 色変化無し(2.37) | |
| | 0.055 | フェニルアラニン(0.42) | 色変化無し(2.48) | |
| | 0.11 | フェニルアラニン(0.83) | 色変化無し(2.45) | |
| | 0.055 | セリン(0.17) | 色変化無し(2.05) | |
| | 0.11 | セリン(0.83) | 色変化無し(2.26) | |
| | 0.055 | his(0.017)+phe(0.42) | 色変化無し(1.95) | |
| | 0.055 | his(0.017)+met(0.17) | 色変化無し(2.13) | |
| | 0.055 | his(0.017)+ser(0.17) | 色変化無し(1.81) | |
| | 0.055 | phe(0.42)+ser(0.17) | 色変化無し(2.14) | |
| | 0.055 | met(0.17)+ser(0.17) | 色変化無し(2.22) | |
| | 0.055 | his(0.017)+phe(0.42)+ser(0.17) | 色変化無し(1.85) | |
| | 0.055 | his(0.017)+met(0.17)+ser(0.17) | 色変化無し(2.15) | |
| 比 較 例 | - | - | *** (7.27) | 油 滴 |
| | 0.22 | - | * (3.39) | |
| | 0.11 | - | * (3.41) | |
| | 0.06 | - | * (3.74) | |
| | 0.03 | - | * (3.98) | |
| | - | ヒスチジン(0.034) | ** (5.84) | |
| | - | ヒスチジン(1.67) | *** (8.33) | |
| | - | メチオニン(0.34) | ** (5.85) | |
| | - | メチオニン(1.67) | *** (6.12) | |
| | - | フェニルアラニン(0.84) | ** (5.96) | |
| | - | フェニルアラニン(1.67) | *** (6.60) | |
| | - | セリン(0.34) | ** (5.95) | |
| | - | セリン(1.67) | *** (6.45) | |
| | - | his(0.034)+phe(0.84) | ** (4.77) | |
| | - | his(0.034)+met(0.34) | ** (4.61) | |

【0018】

【表2】

表-1の続き(実施例-1の続き)

| 区分 | 安定化剤(重量部) 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|---------------|--------------------------------|-------------|-------|
| | グルタミン酸 | アミノ酸 | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 比較例 | — | his(0.034)+ser(0.34) | ** (5.32) | |
| | — | phe(0.84)+ser(0.34) | ** (4.91) | |
| | — | met(0.34)+ser(0.34) | ** (4.97) | |
| | — | his(0.034)+phe(0.84)+ser(0.34) | ** (4.13) | |
| | — | his(0.034)+met(0.34)+ser(0.34) | ** (4.64) | |
| | — | his(0.034)+phe(0.84)+met(0.34) | ** (4.00) | |
| | — | phe(0.84)+met(0.34)+ser(0.34) | * (3.71) | |
| | 0.055 | phe(0.42)+met(0.17) | * (2.60) | |
| | 0.055 | his(0.017)+phe(0.42)+met(0.17) | * (2.53) | |
| | 0.055 | phe(0.42)+met(0.17)+ser(0.17) | * (2.62) | |
| | 0.055 | ロイシン(0.33) | * (3.67) | |
| | 0.11 | ロイシン(0.83) | * (3.41) | |
| | 0.055 | イソロイシン(0.33) | * (3.63) | |
| | 0.11 | イソロイシン(0.83) | * (3.42) | |
| | 0.055 | スレオニン(0.33) | * (3.39) | |
| | 0.11 | スレオニン(0.83) | * (3.05) | |
| | 0.055 | バリン(0.33) | * (3.70) | |
| | 0.11 | バリン(0.83) | ** (4.77) | |
| | 0.055 | トリプトファン(0.17) | ** (5.82) | |
| | 0.11 | トリプトファン(0.83) | *** (13.26) | |
| | 0.03 | アルギニン(0.15) | * (2.77) | |
| | 0.11 | アルギニン(0.83) | ** (5.34) | 油 滴 |
| | 0.03 | リジン(0.05) | * (3.35) | |
| | 0.11 | リジン(0.83) | ** (5.27) | 油 滴 |
| | 0.11 | グルタミン酸(0.1) | * (3.20) | |
| | 0.11 | グルタミン酸(0.83) | * (3.01) | |
| | 0.11 | アスパラギン酸(0.83) | * (3.28) | |
| | 0.03 | グリシン(0.15) | * (2.59) | |
| | 0.11 | グリシン(0.83) | * (3.04) | |
| | 0.11 | プロリン(0.05) | * (3.21) | |
| | 0.11 | プロリン(0.83) | ** (4.30) | |
| | 0.11 | システイン(0.1) | * (3.97) | |
| | 0.11 | システイン(0.83) | ** (5.76) | |

【0019】

【表3】

表-1の続き(実施例-1の続き)

| 区分 | 安定化剤(重量部) 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|---------------|----------------|-------------|-------|
| | アミノ酸 | 水溶性抗酸化剤 | 容 色 注3) | 油滴の発生 |
| 比較例 | 0.11 | チオグリコール酸(0.83) | *** (10.49) | |
| | 0.11 | アスコルビン酸(0.83) | *** (7.53) | |
| | 0.11 | 亜硫酸Na (0.83) | *** (11.60) | |
| | 0.11 | 亜硫酸水素Na (0.83) | *** (10.98) | |
| | 0.11 | ソルビトール(0.83) | ** (4.31) | |

表-1の続き(実施例-1の続き)

| 区分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|----------------------------|--|------------|-------|
| | | | 容 色 注3) | 油滴の発生 |
| 比較例 | ビルビン酸(0.055) + met(0.17) | | *** (7.91) | |
| | フマル酸(0.055) + met(0.17) | | *** (7.82) | |
| | マロン酸(0.055) + met(0.17) | | *** (7.34) | |
| | マレイン酸(0.055) + met(0.17) | | *** (7.26) | |
| | アスコルビン酸(0.055) + met(0.17) | | *** (9.08) | |
| | コハク酸(0.055) + met(0.17) | | *** (7.89) | |
| | リン酸(0.055) + met(0.17) | | *** (8.17) | |

注1) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。met:メチオニン

注2) 60℃で3週間保存後の外観変化を示した。

注3) カッコ内の数値は、ΔEを示す。

【0020】実施例2

卵黄レシチンを含んで成る市販の脂肪乳剤(イントラリポス(登録商標)10%)1容量に対して、pHを7.0に調整した種々の濃度のクエン酸ナトリウム及びヒスチジン、メチオニン、フェニルアラニンもしくはセリンを含む2%グリセリン水溶液1容量を加えて、表-2に示す種々の濃度の安定化剤を添加した脂肪乳剤を得た。比較として、イントラリポス10%1容量に対して、pHを7.0に調整したクエン酸ナトリウムを含む2%グリセリン水溶液、pHを7.0に調整した上記アミノ酸を含む2%グリセリン水溶液、もしくは単にpHを7.0に調整した2%グリセリン水溶液を各々1容量加えて比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様にして、60℃で保存し外観変化を調べた。表-2には、保存3週間後の外観変化を示した。本

発明の効果は、乳化剤1重量部に対して、以下に示す配合比でクエン酸及びヒスチジン、メチオニン、フェニルアラニンもしくはセリンを併用添加することによって達成されることがわかる。

(a) 0.01~0.27重量部のクエン酸と0.008~0.83重量部のヒスチジン。

(b) 0.027~0.27重量部のクエン酸と0.008~1.7重量部のメチオニン。

(c) 0.05~0.22重量部のクエン酸と0.4~0.83重量部のフェニルアラニン。

(d) 0.03~0.27重量部のクエン酸と0.16~2.9重量部のセリン。

【0021】

【表4】

表-2 (実施例-2)

| 区分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-------------|-----------------|-------|-------------|-------|
| | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本 発 明 | 0.27 (0.0016) | 0.17 | 色変化無し(2.33) | |
| | 0.27 (0.0016) | 0.03 | 色変化無し(2.42) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.83 | 色変化無し(2.37) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.008 | 色変化無し(2.42) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.17 | 色変化無し(1.98) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.03 | 色変化無し(2.49) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.17 | 色変化無し(2.12) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.08 | 色変化無し(2.11) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.03 | 色変化無し(2.41) | |
| | 0.027 (0.00016) | 0.08 | 色変化無し(2.46) | |
| 比 較 例 | 0.01 (0.00006) | 0.08 | 色変化無し(2.40) | |
| | 0.33 (0.0020) | 0.17 | 色変化無し(2.35) | 油 滴 |
| | 0.33 (0.0020) | 0.03 | 色変化無し(2.46) | 油 滴 |
| | 0.11 (0.00066) | 1.67 | * (2.64) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.004 | * (2.80) | |
| | 0.005 (0.00003) | 0.83 | *** (6.13) | |
| | 0.005 (0.00003) | 0.008 | ** (4.47) | |
| | 0.005 (0.00003) | 0.08 | * (3.56) | |
| | 0.54 (0.0032) | — | * (3.75) | 油 滴 |
| | 0.22 (0.0013) | — | * (3.39) | |
| | 0.11 (0.00066) | — | * (3.41) | |
| | 0.02 (0.00012) | — | ** (4.42) | |
| | — | 1.66 | *** (8.33) | |
| | — | 0.34 | ** (5.70) | |
| | — | 0.16 | ** (5.64) | |
| | — | 0.016 | *** (6.24) | |
| | — | — | *** (7.27) | 油 滴 |

【0022】

【表5】

表-2の続き (実施例-2の続き)

| 区分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-------------|-----------------|-------|-------------|-------|
| | クエン酸 | メチオニン | 着色 注3) | 油滴の発生 |
| 本 発 明 | 0.27 (0.0016) | 0.17 | 色変化無し(2.35) | |
| | 0.27 (0.0016) | 1.7 | 色変化無し(2.36) | |
| | 0.27 (0.0016) | 0.42 | 色変化無し(2.41) | |
| | 0.11 (0.00066) | 1.7 | 色変化無し(2.31) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.08 | 色変化無し(2.32) | |
| | 0.05 (0.0003) | 1.7 | 色変化無し(2.34) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.42 | 色変化無し(2.46) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.08 | 色変化無し(2.46) | |
| 比 較 例 | 0.027 (0.00016) | 1.7 | 色変化無し(2.40) | |
| | 0.33 (0.0020) | 1.7 | 色変化無し(2.34) | 油 滴 |
| | 0.33 (0.0020) | 0.42 | 色変化無し(2.42) | 油 滴 |
| | 0.11 (0.00066) | 0.02 | * (2.50) | |
| | 0.01 (0.00008) | 1.7 | * (2.75) | |
| | 0.01 (0.00006) | 0.08 | ** (4.98) | |
| | 0.54 (0.0032) | — | * (3.75) | 油 滴 |
| | 0.22 (0.0013) | — | * (3.39) | |
| | 0.11 (0.00066) | — | * (3.41) | |
| | 0.054 (0.00032) | — | * (3.51) | |
| | — | 3.4 | ** (4.23) | |
| | — | 0.34 | *** (8.05) | |
| | — | 0.16 | *** (7.92) | |
| | — | — | *** (7.27) | 油 滴 |

【0023】

【表6】

表-2の続き (実施例-2の続き)

| 区分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-------------|-----------------|----------|-------------|-------|
| | クエン酸 | フェニルアラニン | 着色 注3) | 油滴の発生 |
| 本 発 明 | 0.22 (0.0013) | 0.83 | 色変化無し(2.46) | |
| | 0.22 (0.0013) | 0.5 | 色変化無し(2.48) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.83 | 色変化無し(2.45) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.4 | 色変化無し(2.39) | |
| | 0.08 (0.00048) | 0.83 | 色変化無し(2.40) | |
| | 0.08 (0.00048) | 0.4 | 色変化無し(2.48) | |
| | 0.08 (0.00048) | 0.5 | 色変化無し(2.44) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.83 | 色変化無し(2.41) | |
| 比 較 例 | 0.27 (0.0016) | 0.83 | * (2.60) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.17 | * (2.80) | |
| | 0.027 (0.00016) | 0.83 | * (2.73) | |
| | 0.44 (0.0026) | — | * (3.56) | 油 滴 |
| | 0.22 (0.0013) | — | * (3.39) | |
| | 0.16 (0.0009) | — | * (3.44) | |
| | 0.11 (0.00066) | — | * (3.41) | |
| | — | 1.66 | *** (6.60) | |
| | — | 0.84 | *** (7.57) | |
| | — | — | *** (7.27) | 油 滴 |

【0024】

【表7】

表-2の続き (実施例-2の続き)

| 区分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-------------|----------------|------|-------------|-------|
| | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本 発 明 | 0.27 (0.0016) | 0.83 | 色変化無し(2.40) | |
| | 0.22 (0.0013) | 1.7 | 色変化無し(2.35) | |
| | 0.22 (0.0013) | 2.9 | 色変化無し(2.47) | |
| | 0.22 (0.0013) | 0.5 | 色変化無し(2.39) | |
| | 0.11 (0.00066) | 1.7 | 色変化無し(2.34) | |
| | 0.05 (0.0003) | 0.16 | 色変化無し(2.35) | |
| | 0.03 (0.00018) | 1.7 | 色変化無し(2.41) | |
| | 0.03 (0.00018) | 0.5 | 色変化無し(2.36) | |
| 比 較 例 | 0.33 (0.002) | 0.83 | * (2.75) | 油 滴 |
| | 0.11 (0.00066) | 4.2 | * (2.61) | |
| | 0.11 (0.00066) | 0.13 | * (2.78) | |
| | 0.02 (0.00012) | 1.7 | * (3.12) | |
| | 0.02 (0.00012) | 0.16 | * (3.55) | |
| | 0.54 (0.0032) | — | * (3.75) | 油 滴 |
| | 0.44 (0.0026) | — | * (3.56) | 油 滴 |
| | 0.22 (0.0013) | — | * (3.39) | |
| | 0.11 (0.00066) | — | * (3.41) | |
| | 0.06 (0.00036) | — | ** (4.19) | |
| | — | 3.4 | *** (6.45) | |
| | — | 1.0 | ** (5.92) | |
| | — | 0.32 | *** (6.29) | |
| | — | — | *** (7.27) | 油 滴 |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。クエン酸のカッコ内は脂肪乳剤1重量部に対するクエン酸の重量部を示している。但し、クエン酸ナトリウムをクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃3週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0025】実施例3

卵黄レシチン (NC-10S (登録商標)、ホスファチジルコリン (PC) 純度95%以上、日本油脂 (株)) 0.48g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン (NE-10 (登録商標)、ホスファチジルエタノールアミン (PE) 純度95%以上、日本油脂 (株)) 0.12gをヘキサン・エタノール (10:1) 混合液20mlに溶解した後、エバポレーターで溶媒を減圧留去し脂質薄膜を形成させた。この脂質薄膜に大豆油5.4g及び2%グリセリン水溶液9.4mlを加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。次に、この予備乳化液をマイクロフリーダイザー (Microfluidics社製:M-110EH) を用いて、750kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。乳化が終了した液にNaOHを添加し、pHを6.5~7.5に調整し、卵黄レシチンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。更に、卵黄レシチン0.48gの代わりに大豆レシチン (PCS (登録商標)、PC純度95%以上、日本精化 (株)) 0.48gを用い、以下同様にして大豆レシチ

ンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。更に、卵黄レシチン0.48gの代わりに卵黄レシチン0.42gおよび大豆レシチン0.12gを用い、また卵黄ホスファチジルエタノールアミンを0.12gから0.06gにして、以下同様にして卵黄レシチン及び大豆レシチンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。得られたこれらの脂肪乳剤原液1容量に対して、pHを6.5~7.5に調整した表-3に示す安定化剤を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様にし、60℃で保存した。表-3には、保存1週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色が見られたが、本発明の脂肪乳剤はいずれも変色及び油滴の発生が見られなかった。以上のことから卵黄レシチン、大豆レシチンもしくは大豆レシチン及び卵黄レシチンから成る本発明の脂肪乳剤は、安定であることがわかる。

【0026】

【表8】

表-3 (実施例-3)

| 区 分 | 乳化剤 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | BPC | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(1.50) | |
| 比較例 | | 0.026 | — | * (2.91) | |
| | | — | 0.2 | * (2.97) | |
| | | — | — | ** (5.18) | |

| 区 分 | 乳化剤 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | SPC | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(1.70) | |
| 比較例 | | 0.026 | — | * (2.87) | |
| | | — | 0.2 | * (3.96) | |
| | | — | — | ** (5.98) | |

| 区 分 | 乳化剤 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|---------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | BPC+SPC | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.42) | |
| 比較例 | | 0.026 | — | * (3.04) | |
| | | — | 0.2 | ** (5.12) | |
| | | — | — | ** (4.93) | |

BPC : 卵黄レシチン、SPC : 大豆レシチン

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃ 1 週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔBを示す。

【0027】実施例 4

卵黄レシチンに表-4に示した種々のリン脂質及び／又は、乳化補助剤を混ぜ、実施例3と同様の処理を行い脂肪乳剤原液を得た。得られた脂肪乳剤原液 1 容量に対して、pHを6.5～7.5に調整した表-4に示す安定化剤を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実

施例1と同様にして、60℃で保存した。表-4には、保存1週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、天然のレシチンに、種々のリン脂質及び乳化補助剤を混ぜて調製した本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。

【0028】

【表9】

表-4 (実施例-4)

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | PYL/DMPC | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(1.40) | |
| 比較例 | (0.45/0.05) | 0.078 | — | * (3.14) | |
| | | — | 1.2 | *** (10.32) | |
| | | — | — | *** (10.59) | |

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | PYL/DPPC | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(1.42) | |
| 比較例 | (0.45/0.05) | 0.078 | — | * (3.61) | |
| | | — | 1.2 | *** (8.93) | |
| | | — | — | *** (10.23) | |

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | BPC/BPE | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.49) | |
| 比較例 | (0.35/0.15) | 0.026 | — | *** (7.18) | |
| | | — | 0.2 | *** (8.11) | |
| | | — | — | *** (13.97) | |

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | BPC/BBPC/BPE | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(1.62) | |
| 比較例 | (0.4/0.05/0.05) | 0.026 | — | * (3.28) | |
| | | — | 0.2 | * (3.76) | |
| | | — | — | *** (7.10) | |

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | PYL/DPPA | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(2.31) | |
| 比較例 | (0.45/0.05) | 0.078 | — | *** (8.51) | |
| | | — | 1.2 | * (2.89) | |
| | | — | — | ** (5.68) | |

表-4の続き(実施例-4の続き)

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | PTL/chol. | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(2.28) | |
| 比較例 | (0.45/0.05) | 0.078 | — | * (3.85) | |
| | | — | 1.2 | *** (12.44) | |
| | | — | — | *** (10.94) | |

| 区 分 | 乳化剤組成 注1) (重量%) | 安定化剤 注2) | | 外 観 注3) | |
|-----|--------------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注4) | 油滴の発生 |
| 本発明 | EPC/BPE/オレイン酸 | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(1.37) | |
| 比較例 | (0.425/0.05/0.025) | 0.078 | — | * (2.96) | |
| | | — | 1.2 | ** (4.86) | |
| | | — | — | ** (5.33) | |

注 1) 脂肪乳剤及び乳化剤の組成 油分: 4.5%大豆油

PTL (精製卵黄レシチン)

:ホスファチジルコリン(69.4%)/リゾホスファチジルコリン(1.9%)/

ホスファチジルエタノールアミン(19.7%)/その他の脂質(4.4%)

DMPC: ジミリスチルホスファチジルコリン

DPPC: ジパルミトイルホスファチジルコリン

EPC: 卵黄レシチン

EPB: 卵黄ホスファチジルエタノールアミン

HEPC: 水素添加卵黄レシチン

DPPA: ジパルミトイルホスファチジン酸

chol.: コレステロール

注 2) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 3) 60℃1週間保存後の外観変化を示した。

注 4) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0030】実施例5

乳化剤として卵黄レシチン0.54g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.06gを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い脂肪乳剤原液を得た。得られた脂肪乳剤原液1容量に対して、pHを6.5~7.5に調整したクエン酸ナトリウム及びヒスチジンを含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え、乳化操作後に安定化剤を添加した本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。別に、卵黄レシチン0.45g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.05gをヘキサン・エタノール(10:1)混合液20mlに溶解した後、エバポレーターで溶媒を減圧留去し脂質薄膜を形成させた。この脂質薄膜に大豆油4.5g、クエン酸ナトリウム及びヒスチジンを含む2%グリセリン水溶液95mlを加え、激しく振盪攪拌

し予備乳化を行った。次に、この予備乳化液をマイクロフリーダイザーを用いて、750kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。乳化が終了した液にNaOH、HClを添加し、pHを6.5~7.5に調整し、乳化操作前に安定化剤を添加した卵黄レシチンを含んでなる本発明の脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様に、60℃で保存した。表-5には、保存1週間後の外観変化を示した。安定化剤を乳化前に添加しても後に添加しても脂肪乳剤の安定性は同等であり、安定であることがわかった。よって、本発明の効果は安定化剤の添加方法に依存せず、本発明の安定化剤を含んでいれば安定な脂肪乳剤が得られることを示している。

【0031】

【表11】

表-5 (実施例-5)

| 区 分 | 安定化剤の添加 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|---------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 乳化前 | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(1.95) | |
| 本発明 | 乳化後 | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.01) | |
| 比較例 | | — | — | ** (5.18) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃1週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、 ΔE を示す。₁₀

【0032】実施例6

乳化剤として、卵黄レシチン0.54g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.06gを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い、油分として大豆油を含む脂肪乳剤原液を得た。また乳化剤として卵黄レシチン0.54g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.06g、油分としてパナセート810（登録商標）（半合成中鎖トリグリセライド、日本油脂（株））5.4gを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い、油分としてパナセート810を含む脂肪乳剤原液を得た。更に、乳化剤として、卵黄レシチン0.4g及び精製卵黄レシチン（登録商標）（PC70%、PE20%、旭化成（株））0.2g、油分として、ゴマ油5.4gを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い、油分とし

て、ゴマ油を含む脂肪乳剤原液を得た。得られたそれぞれの脂肪乳剤原液1容量に対して、pHを6.5～7.5に調整した表-6に示す安定化剤を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様に、60℃で保存した。表-6には、保存1または2週間後の外観変化を示した。油分としてゴマ油、大豆油等の植物油及び/またはパナセート810等の合成もしくは半合成のグリセライドを用いた脂肪乳剤において本発明の効果が得られることを示している。

【0033】

【表12】

表-6 (実施例-6)

| 区 分 | 使用油分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 大豆油 | 0.039 | 0.6 | 色変化無し(1.67) | |
| 比較例 | | 0.078 | — | * (2.91) | |
| | | — | 1.2 | * (3.46) | |
| | | — | — | ** (5.18) | |

| 区 分 | 使用油分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----------|----------|-----|-------------|-------|
| | | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | パナセート 810 | 0.078 | 0.6 | 色変化無し(2.37) | |
| 比較例 | | 0.156 | — | ** (4.25) | |
| | | — | 1.2 | *** (7.02) | |
| | | — | — | *** (13.50) | 油 滴 |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃ 1 週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、 ΔE を示す。

表-6 の続き (実施例-6 の続き)

| 区 分 | 使用油分 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | ゴマ油 | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.09) | |
| 比較例 | | 0.026 | — | * (2.77) | |
| | | — | 0.2 | *** (7.84) | |
| | | — | — | *** (10.11) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃ 2 週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、 ΔE を示す。

【0034】実施例 7

乳化剤として卵黄レシチン 1.08 g 及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン 0.12 g、油分として大豆油 0.6 g、2%グリセリン水溶液 99 ml を用いた以外は、実施例 3 と同様の処理を行い大豆油 0.6% を含む脂肪乳剤原液を得た。また、乳化剤として卵黄レシチン 0.047 g 及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン 0.02 g、油分として大豆油 0.6 g、2%グリセリン水溶液 99.5 ml を用いた以外は、実施例 3 と同様の処理を行い大豆油 0.6% を含む脂肪乳剤原液を得た。更に、乳化剤として卵黄レシチン 2.16 g 及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン 0.24 g、油分として、大豆油 3.6 g、2%グリセリン水溶液 60 ml を

30 用いた以外は、実施例 3 と同様の処理を行い大豆油 3.6% を含む脂肪乳剤原液を得た。得られたこれらの脂肪乳剤原液 1 容量に対して pH を 6.5~7.5 に調整した表-7 に示す安定化剤を含む 2%グリセリン水溶液及び 2%グリセリン水溶液をそれぞれ 0.2 容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例 1 と同様に、60℃で保存した。表-7 には、保存 1 または 2 週間後の外観変化を示した。油分の含量が 0.5%~3.0% の脂肪乳剤において本発明の効果が得られることを示している。

【0035】

【表 13】

表-7 (実施例-7)

| 区 分 | 油分含量 (乳化剂 含 量) | 保 存 (週間) | 安定化剂 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|----------------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 0.5% | 1 | 0.065 | 0.05 | 色変化無し(2.25) | |
| 比較例 | (1%) | | 0.130 | — | *** (8.06) | |
| | | | — | 0.1 | *** (8.00) | |
| | | | — | — | *** (9.25) | |

| 区 分 | 油分含量 (乳化剤 含 量) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|----------------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 0.5% | 2 | 0.058 | 0.36 | 色変化無し(2.04) | |
| 比較例 | (0.056%) | | 0.116 | — | * (2.54) | |
| | | | — | 0.72 | *** (8.43) | |
| | | | — | — | *** (10.11) | 油 滴 |

| 区 分 | 油分含量 (乳化剂 含 量) | 保 存 (週間) | 安定化剂 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|----------------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 3 0 % | 1 | 0.04 | 0.025 | 色変化無し(2.30) | |
| 比較例 | (2 %) | | 0.08 | — | ** (5.40) | |
| | | | — | 0.05 | ** (2.71) | |
| | | | — | — | * (3.53) | 油 滴 |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 80℃1及び2週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、ΔEを示す。

【0036】実施例8

乳化剤として卵黄レシチン2.16g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.24g、油分として大豆油1.2g、2%グリセリン水溶液98mlを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い乳化剤と油分の重量比が2である脂肪乳剤原液を得た。また、乳化剤として卵黄レシチン0.36g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.04g、油分として大豆油1.2g、2%グリセリン水溶液87mlを用いた以外は、実施例3と同様の処理を行い乳化剤と油分の重量比が、1/30である脂肪乳剤原液を得た。得られたこれらの脂肪乳剤1容

量に対してpHを6.5～7.5に調整した表-8に示す安定化剤を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え、本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様に、60℃で保存した。表-8には、保存1週間後の外観変化を示した。乳化剤と油分の重量比が1/30～2の脂肪乳剤において本発明の効果が得られることを示している。

【0037】

【表14】

表-8 (実施例-8)

| 区 分 | 乳化剤/油分 (重量比) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 2 | 0.065 | 0.05 | 色変化無し(2.45) | |
| 比較例 | | 0.130 | — | *** (10.28) | |
| | | — | 0.1 | *** (6.42) | |
| | | — | — | *** (12.85) | |

| 区 分 | 乳化剤/油分 (重量比) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 本発明 | 1/30 | 0.1 | 0.15 | 色変化無し(2.47) | |
| 比較例 | | 0.2 | — | *** (9.23) | |
| | | — | 0.30 | * (3.03) | |
| | | — | — | ** (4.48) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃1週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、ΔEを示す。

【0038】実施例9

パルミチン酸デキサメタゾンを含んで成る市販の脂肪乳剤 (リメタゾン (登録商標)) 1 容量に対して、pH を 7.0 に調整した表-9 に示す安定化剤を含む 2% グリセリン水溶液及び 2% グリセリン水溶液をそれぞれ 1 容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例 1 と同様に、60℃で保存した。表-9 には、保存 2 週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。よって、本発明はパルミチン酸デキサメタゾンを含んでなる脂肪乳剤に対しても有効であることがわかる。

【0039】実施例10

フルルビプロフェン アキセチルを含んで成る市販の脂

肪乳剤 (リップフェン (登録商標)) 1 容量に対して、pH を 7.0 に調整した表-9 に示す安定化剤を含む 2% グリセリン水溶液及び 2% グリセリン水溶液をそれぞれ 1 容量加え本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例 1 と同様に、60℃で保存した。表-9 には、保存 2 週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。よって、本発明はフルルビプロフェンアキセチルを含んでなる脂肪乳剤に対しても有効であることがわかる。

【0040】

【表15】

表-9 (実施例-9及び10)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 9 | 本発明 | パルミチン酸 | 2 | 0.011 | 0.083 | 色変化無し(2.26) | |
| | 比較例 | デキサメタゾン | | 0.022 | — | * (3.38) | |
| | | | | — | 0.166 | *** (8.03) | |
| | | | | — | — | *** (7.42) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 10 | 本発明 | フルルビプロフェン | 2 | 0.011 | 0.083 | 色変化無し(1.74) | |
| | 比較例 | アキセチル | | 0.022 | — | * (2.84) | |
| | | | | — | 0.166 | * (3.11) | |
| | | | | — | — | ** (5.34) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃2週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値は、ΔEを示す。

【0041】実施例 11

卵黄レシチン 0.54 g 及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン 0.06 g をヘキサン・エタノール (10 : 1) 混合液 20 ml に溶解した。別にフルオロメトロン 0.012 g をエタノール 20 ml に溶解し、先に調製したリン脂質溶解液に加え、よく混合した。その後、エバポレーターで溶媒を減圧留去し薬物を含む脂質薄膜を形成させた。この脂質薄膜に大豆油 5.4 g 及び 2% グリセリン水溶液 94 ml を加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。次に、この予備乳化液をマイクロフリー

【0042】実施例 12

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにフルオロウラシル 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとフルオロウラシルを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0043】実施例 13

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにトラニラスト 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとトラニラストを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0044】実施例 14

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにオフロキサシン 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとオフロキサシンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0045】実施例 15

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにシクロスポリン 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとシクロスポリンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0046】実施例 16

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにジクロフェナク 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとジクロフェナクを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0047】実施例 17

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりに

プロスタグランジン E₁ 0.00006 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとプロスタグランジン E₁ を含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0048】実施例 18

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにベタメタゾン 0.012 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとベタメタゾンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0049】実施例 19

10 実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにプレドニゾロン 0.012 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとプレドニゾロンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0050】実施例 20

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにアムホテリシン B 0.012 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとアムホテリシン B を含んでなる微黄色の脂肪乳剤原液を得た。

【0051】実施例 21

20 実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにエリスロマイシン 0.06 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとエリスロマイシンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0052】実施例 22

実施例 11 のフルオロメトロン 0.012 g の代わりにテオフィリン 0.12 g を用いて、以下実施例 11 と同様にして卵黄レシチンとテオフィリンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

30 【0053】実施例 11~22 で得られたこれらの脂肪乳剤原液 1 容量に対して、pH を 6.5~7.5 に調整した表-10 に示す安定化剤を含む 2% グリセリン水溶液及び 2% グリセリン水溶液をそれぞれ 0.2 容量加え薬物を含む本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例 1 と同様に、60℃ で保存した。表-10 には、保存 1 週間及び 12 日間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色や油滴の発生が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、種々の薬物を含んでなる本発明の脂肪乳剤は安定であることがわ

【0054】

【表 16】

表-10 (実施例-11~15)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 11 | 本発明 | 7440107 | 1 | 0.04 | 0.6 | 色変化無し(2.15) | |
| | 比較例 | | | 0.08 | — | * (3.02) | |
| | | | | — | 1.2 | ** (4.23) | |
| | | | | — | — | ** (4.66) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒメチン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 12 | 本発明 | 7440107 | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.74) | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | * (4.01) | |
| | | | | — | 0.2 | ** (4.17) | |
| | | | | — | — | ** (5.17) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 13 | 本発明 | トラネキサム | 1 | 0.11 | 0.6 | 色変化無し(1.50) | |
| | 比較例 | | | 0.22 | — | * (3.26) | |
| | | | | — | 1.2 | *** (6.19) | |
| | | | | — | — | *** (6.70) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒメチン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 14 | 本発明 | 7440107 | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(2.48) | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | * (3.08) | |
| | | | | — | 0.2 | * (3.23) | |
| | | | | — | — | * (3.76) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒメチン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 15 | 本発明 | 7440107 | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.41) | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | * (3.01) | |
| | | | | — | 0.2 | * (2.64) | |
| | | | | — | — | ** (4.99) | |

表-10の続き (実施例-16~20)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 16 | 本発明 | カワコナ | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(2.07) | |
| | 比較例 | 0.130 | | — | * | (3.88) | |
| | | — | | 0.2 | ** | (5.14) | |
| | | — | | — | *** | (6.74) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 17 | 本発明 | プロスタグラ | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.29) | |
| | 比較例 | ンジン E, | | 0.130 | — | * (3.76) | |
| | | — | | — | 0.2 | * (2.96) | |
| | | — | | — | — | ** (4.93) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | セリン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 18 | 本発明 | ベタナクソン | 1 | 0.11 | 0.6 | 色変化無し(2.30) | |
| | 比較例 | | | 0.22 | — | * (3.04) | |
| | | | | — | 1.2 | *** (6.20) | |
| | | | | — | — | *** (6.25) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | | | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-------|-------------|-------|--|--|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 | | |
| 19 | 本発明 | ルビノロン | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.99) | | | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | * (3.20) | | | |
| | | | | — | 0.2 | ** (5.48) | | | |
| | | | | — | — | ** (5.14) | | | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-------|--------------|----------|----------|-----------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 20 | 本発明 | 7α-ヒドロキシB | 12 日間 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.25) | |
| | 0.130 | | | — | * (2.63) | | |
| | — | | | 0.2 | * (3.40) | | |
| | — | | | — | ** (5.22) | 油 滴 | |

30

【0056】

【表18】

表-10の続き (実施例-21~22)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-------------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 21 | 本発明 | メソロイシン | 1 | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.47) | |
| | 比較例 | 0.026 | | — | ** (4.28) | | |
| | | — | | 0.2 | ** (5.00) | | |
| | | — | | — | *** (10.85) | | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|------------|----------|-----------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 2 2 | 本発明 | チオフィリン | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(2.47) | |
| | 比較例 | 0.130 | | — | ** (5.03) | | |
| | | — | | 0.2 | * (3.21) | | |
| | | | | — | — | *** (6.43) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃1週間及び12日間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0057】 実施例23

卵黄レシチン0.42g及び精製卵黄レシチン0.18

gをヘキサン・エタノール(10:1)混合液20mlに溶解した後、エバポレーターで溶媒を減圧留去し脂質

薄膜を形成させた。別に大豆油5.4gに酢酸トコフェロール0.06gを添加し、よく混合した。これを先の脂質薄膜に添加し、更に2%グリセリン水溶液94mlを加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。次に、この予備乳化液をマイクロフリーダイザーを用いて、750kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。乳化が終了した液にNaOHを添加し、pHを6.8~7.2に調整し、卵黄レシチンと酢酸トコフェロールを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。得られた酢酸トコフェロールを含む脂肪乳剤原液1容量に対して、pHを6.8~7.2に調整した表-11に示す安定化剤

表-11 (実施例-23)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|-------------|----------|-----|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒタツ | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 23 | 本発明 | 酢酸 | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(2.16) | |
| | 比較例 | トコフェロール | | 0.130 | — | * (3.88) | |
| | | | | — | 0.2 | ** (5.85) | |
| | | | | — | — | *** (15.22) | 油 滴 |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤1重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃1週間の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0059】実施例24

卵黄レシチン0.54g及び卵黄ホスファチジルエタノールアミン0.06gをヘキサン・エタノール(10:1)混合液20mlに溶解した。別にトロピカミド0.12gをエタノール20mlに溶解し、先に調製したリン脂質溶解液に加え、よく混合した。その後、エバポレーターで溶媒を減圧留去し薬物を含む脂質薄膜を形成させた。この脂質薄膜に大豆油5.4g及び2%グリセリン水溶液94mlを加え、激しく振盪攪拌し予備乳化を行った。次に、この予備乳化液をマイクロフリーダイザーを用いて、750kg/cm²の加圧下で10回通過させ乳化した。乳化が終了した液にNaOHまたはHClを添加し、pHを7.8~8.2に調整し、卵黄レシチンとトロピカミドを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0060】実施例25

実施例24のトロピカミド0.12gの代わりにジフェンヒドラミン0.06gを用いて、以下実施例24と同様にして卵黄レシチンとジフェンヒドラミンを含んでな

る乳白色の脂肪乳剤原液を得た。を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え酢酸トコフェロールを含む本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様に、60℃で保存した。表-11には、保存1週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色や油滴の発生が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、本発明の酢酸トコフェロールを含む脂肪乳剤は安定であることがわかる。

【0058】

【表19】

る乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0061】実施例26

実施例24のトロピカミド0.12gの代わりにナファゾリン0.03gを用いて、以下実施例24と同様にして卵黄レシチンとナファゾリンを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。

【0062】実施例24~26で得られたそれぞれの脂肪乳剤原液1容量に対して、pHを7.8~8.2に調整した表-12に示す2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え、薬物を含む本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例1と同様に、60℃で保存した。表-12には、保存1または2週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、油滴の発生または変色が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、種々の薬物を含んでなる本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。

【0063】

【表20】

表-12 (実施例-24~26)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 24 | 本発明 | トロピカミド | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.75) | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | ** (4.78) | |
| | | | | — | 0.2 | ** (4.43) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 25 | 本発明 | カエタリシ | 2 | 0.013 | 0.1 | 色変化無し(2.19) | |
| | 比較例 | | | 0.026 | — | ** (5.47) | |
| | | | | — | 0.2 | ** (5.30) | |

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 26 | 本発明 | ナファゾリン | 1 | 0.065 | 0.1 | 色変化無し(1.21) | |
| | 比較例 | | | 0.130 | — | ** (4.36) | |
| | | | | — | 0.2 | ** (2.93) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃1 及び 2 週間保存後の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0064】実施例 27

0.24%塩酸リドカインを含む2%グリセリン水溶液 1 容量に対して、市販の脂肪乳剤（イントラリボス（登録商標）10%）1 容量を加えた。続いて、NaOHで pHを9.0に調整した後、室温でよく混合し、卵黄レシチンと塩酸リドカインを含んでなる乳白色の脂肪乳剤原液を得た。得られた塩酸リドカインを含む脂肪乳剤原液 1 容量に対して、pHを9.0に調整した表-13に示す安定化剤を含む2%グリセリン水溶液及び2%グリセリン水溶液をそれぞれ0.2容量加え塩酸リドカイン

表-13 (実施例-27)

| 実施例 | 区 分 | 薬 物 (重量%) | 保 存 (週間) | 安定化剤 注1) | | 外 観 注2) | |
|-----|-----|--------------|-------------|----------|-------|-------------|-------|
| | | | | クエン酸 | ヒスチジン | 着 色 注3) | 油滴の発生 |
| 27 | 本発明 | 塩酸リドカイン | 2 | 0.054 | 0.083 | 色変化無し(2.17) | |
| | 比較例 | | | 0.108 | — | * (2.84) | |
| | | | | — | 0.166 | ** (5.82) | |

注 1) 安定化剤の添加量は乳化剤 1 重量部に対する重量部で示した。但し、クエン酸ナトリウムはクエン酸に換算して表示した。

注 2) 60℃2 週間の外観変化を示した。

注 3) カッコ内の数値はΔEを示す。

【0066】実施例 28 (注射剤)

実施例 9 で得られた 0.01%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び 0.2%パルミチン酸デキサメタゾンを含む脂肪乳剤 0.5ml を、1ml のガラス製アンプルに充填、溶封し、60℃1 時間の加熱滅菌を 24 時間毎に 3 回繰り返して注射剤とした。

【0067】実施例 29 (注射剤)

を含む本発明の脂肪乳剤及び比較用脂肪乳剤を得た。上記操作で調製した脂肪乳剤を実施例 1 と同様に、60℃で保存した。表-13 には、保存 2 週間後の外観変化を示した。比較用脂肪乳剤の場合は、変色が見られた。一方、本発明の脂肪乳剤は変色及び油滴の発生が見られないことから、塩酸リドカインを含む本発明の脂肪乳剤は安定であることがわかる。

【0065】

【表 21】

実施例 10 で得られた 0.01%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び 0.5%フルルビプロフェンアキセチルを含む脂肪乳剤 2.5ml を、5ml のガラス製アンプルに充填、溶封し、60℃1 時間の加熱滅菌を 24 時間毎に 3 回繰り返して注射剤とした。

【0068】実施例 30 (点鼻剤)

50 実施例 19 で得られた 0.05%クエン酸ナトリウム、

0.05%ヒスチジン及び0.01%プレドニゾロンを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、スプレー型点鼻用容器に充填して点鼻剤とした。

【0069】実施例31（リニメント剤）

実施例16で得られた0.05%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び0.05%ジクロフェナクを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、スポンジ付プラスチック容器に充填してリニメント剤とした。

【0070】実施例32（吸入剤）

実施例19で得られた0.05%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び0.01%プレドニゾロンを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、ネブライザー用容器に充填して吸入剤とした。

【0071】実施例33（経口剤）

実施例14で得られた0.05%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び0.05%オフロキサシンを含む脂肪乳剤を0.45μmのメンブランフィルターを用いてろ過し、ガラス容器に充填して経口剤とした。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁶

A 61 K 47/22

識別記号

庁内整理番号

J

F I

技術表示箇所

(72) 発明者 遠藤 健治

東京都中央区日本橋室町1-5-3 わかもと製薬株式会社内

(72) 発明者 小熊 徹

東京都中央区日本橋室町1-5-3 わかもと製薬株式会社内

(72) 発明者 前田 孚

東京都中央区日本橋室町1-5-3 わかもと製薬株式会社内

【0072】実施例34（点眼剤）

実施例11で得られた0.03%クエン酸ナトリウム、0.3%セリン及び0.01%フルオロメトロンを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、5mlの点眼瓶に充填して点眼剤とした。

【0073】実施例35（点眼剤）

実施例16で得られた0.05%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び0.05%ジクロフェナクを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、5mlの点眼瓶に充填して点眼剤とした。

【0074】実施例36（点眼剤）

実施例14で得られた0.05%クエン酸ナトリウム、0.05%ヒスチジン及び0.05%オフロキサシンを含む脂肪乳剤にパラヒドロキシ安息香酸メチルを0.026%及びパラヒドロキシ安息香酸プロピルを0.014%になるように添加した。この脂肪乳剤をろ過滅菌し、5mlの点眼瓶に充填して点眼剤とした。

【0075】

【発明の効果】本発明により、乳化剤として安価で安全性の高い、天然のリン脂質を用いて変色や油滴の発生がない、保存安定性の優れた脂肪乳剤が提供される。